

LIVSTRUGANDE BLAUTVEVSINFEKSJONAR I HALS OG HOVUD



PROSJEKTOPPGÅVE I MEDISIN UNIVERSITETET I OSLO

Student:
Ragnhild Louise Ervik

Veiledarar:
Birgir Briem, overlege, cand. med., Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Berit M. Mortensen, overlege, dr. med., Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Samandrag (abstract)

Necrotizing soft tissue infection of the head and neck is a life threatening condition that requires immediate surgical treatment, as well as broad spectrum antibiotics and supporting measures. It is a quite rare condition, and at Rikshospitalet, Oslo, Norway, there have been 65 patients hospitalized and treated for this condition during the last 10 years. In this article, we review the literature published between 2001 and 2010, regarding such life threatening head and neck soft tissue infections. We focused on demographics, treatment, comorbidities and outcome. We searched MedLine, and found 40 publications. By using limitations and inclusion/exclusion-criterias we chose 15 articles that we wanted to include in our study, and we started analyzing the different data from these reports. The 15 articles had 206 patients in all. Most of these patients had the infection in the neck, with a varying extent. The most common etiology for these infections is a dental origin. Diabetes was the most encountered comorbidity. All the articles stressed the importance of a quick diagnosis, for a prompt surgical drainage and debridement of all necrotic tissue. All patients also received intravenous broad spectrum antibiotics, and it was reported that patients had several days in the ICU department. Most patients had several surgical revisions, and the average length of hospital stay for all the 206 patients was 22,5 days. 40 % had a tracheotomy to secure the airways. The condition has a high morbidity and mortality. Thoracic involvement, sepsis and progressive multi organ failure were factors leading to a poorer prognosis. The mortality of all the patients was 15,1 %.

Innleiing/Introduksjon

Den tilstanden som ein i dag kallar nekrotiserande fascitt (NF) vart først skildra under borgarkrigen i USA i 1871, som ein hurtigspreiande blautvevsinfeksjon som gir progressiv destruksjon av fascia og subcutant vev (1). Tilstanden vart den gong kalla "sjukehus-gangren". I 1952 rapporterte Wilson at denne infeksjonen særleg skuldast ulike stafylokokkar, og termen nekrotiserande fascitt vart brukt for første gong (2). Nyare litteratur har imidlertid vist at det ligg ein polybakteriell etiologi bak tilstanden, med bl.a. ulike streptokokkar og anaerobe bakteriar. Nekrotiserande fascitt er vanlegast i underekstremitetar, perineum og abdominalveggen, særleg hos eldre og immunsupprimerte (3). Tilstanden gir som sagt nekrose av subkutant vev og fascie. Initialt i forløpet er hud og muskel spart (4). Ved progresjon av tilstanden vil også myonekrose og hudnekrose tilkome. Hudnekrose pga trombose i kar som skal forsyne huda, og som går gjennom dei infiserte fasciale plana (3). NF vil, ubehandla, progrediere og leie til systemisk toksisitet, multiorgansvikt og eventuelt død. Til skilnad frå NF, er djupe halsabscessar ein svært lokalisert infeksjon som kroppens immunforsvar har hindra frå å spreie seg. Ein ser då oftast lokal vevsinflammasjon rundt abscessen, men ein vil vanlegvis ikkje sjå omfattande spreiring av nekrose. Potensielle komplikasjonar av NF: luftvegsostruksjon, korrosjon eller okklusjon av

arteria carotis communis , trombose i vena jugularis, mediastinitis, empyem, pneumonitt , hjartetamponade, pleuraeffusjon og perikardeffusjon (4). Infeksjonen kan spreie seg til thorax langs carotis-losjen, paratracheal fascia, retropharyngealt område eller prevertebralt, og dette er ein alvorleg tilstand med dårlegare prognose. (3).

Nekrotiserande fascitt i hovud og hals (cervicofascial nekrotiserande fascitt) er ein sjeldan, men svært alvorleg tilstand. I Danmark (med 5 millionar innbyggjarar) er det rundt 5 - 10 tilfelle av nekrotiserande fascitt i hovud/hals kvart år (5). Tilstanden har høg grad av morbiditet og mortalitet, sistnevnte kan variere mellom 20% til 50 %, sjølv om så høg mortalitet som 73 % har vorte rapportert (3). Utviklinga skjer veldig hurtig, og rask diagnose er avgjerande for utkome. Dette kan vere vanskeleg, grunna ofte uspesifikke symptom og funn i starten. Klinisk er der to distinkte former: Den suppurative typen, karakterisert ved oppsamling av purulent væske, og den tørre typen som kan vise gassformasjon i vevet (6). Uansett type, er tidleg og aggressiv kirurgisk behandling svært viktig for å minske mortaliteten. I tillegg bør ein gi breispektra intravenøse antibiotika, og ein bør ha fokus på luftvegskontroll, der ofte tracheotomi er på sin plass.

Der er ein del usemje om terminologien nytta for å skildre NF i hovud/hals. Lanislik *et al.* skriv om variasjonen: Nekrotiserande fascitt, nekrotiserande flegmone, "descending necrotizing mediastinitis" (7). Desse tilstandane deler same patofysiologi, og representerer den same sjukdomen. Infeksjonen spreier seg langs fascielaga og vandrar gjennom dei naturlege anatomiske kanalane, evt seint i forløpet gjennom nekrotisert blautvev. Lanislik *et al.* argumenterer for at nekrotiserande fascitt er den mest riktige termen, og dei deler inn NF i craniofascial og cervikal type (7). Denne inndelinga nytta også Krenk *et al.*, som opplyste om at den cervikale typen skal ha høgare mortalitet, og ofte har fleire bakteriar involvert (5). NF er karakterisert ved hurtig spreining av infeksjonen, systemisk toksisitet, fascienekrose og nokre gongar gassdanning i affisert vev. *McMahon et al.*, derimot, foretrekk termen nekrotiserande blautvevsinfeksjon, sidan det ikkje berre er subkutane fascielag som er involvert (8).

Ein veit ikkje heilt kvifor nokre utviklar slik aggressiv form for infeksjon. Det er truleg kombinasjon av fleire ulike bakteriar i synergi, i tillegg til at pasientar ofte i utgangspunktet er immunsupprimerte. Fakultative anaerobe bakteriar trivest i miljøet danna av dei aerobe bakteriar (4). Streptokinase og staphylokinase aktiverer proteolytiske enzym (collagenase og hyaluronidase) i subkutant vev, dette fører så til kollagen-nekrose. I tillegg har mucopetid-delen frå veggen til streptokokk gruppe A vist seg å kombinere med dermalt kollagen (9). Mucopetid i celleveggen til streptokokkar forårsakar vevsnekrose og separasjon av dermalt kollagen. Dette kan forklare patogenesen til den aggressive ekstensjonen ein ser. Bakteriell synergisme mellom aerobe og anaerobe gir auka virulens. (3)

Ofte er utgangspunktet odontogent. Infeksjonen spreier seg frå tannrøtter til submandibulært område, særleg i distal molar region, der tannrøttene når under den mylohyoide linja. Herifrå spreier infeksjonen seg til parafaryngealt område, deretter langs carotis-skjeden til mediastinum. Ei anna spreingsrute frå cervicalt område til thorax er via retrofaryngealt eller prevertebralt område. Infeksjon som når enda lavare ned kan spreie seg direkte inn til bakre mediastinum. Infeksjonen kan også vandre nedover paratrachealt til bifurkaturen i trachea. Herifrå kan infeksjonen pga anatomisk kommunikasjon spreie seg til pleura-rom og perikardrommet (4).

Infeksjonen spreiar seg altså langs dei ulike fasciane. Pga den anatomiske kommunikasjon skildra, spreier infeksjonen seg raskt, og ofte er fleire område involvert. Involvering av mediastinum er ein frykta tilstand, med høg grad av komplikasjonar og mortalitet. Dette krever gjerne thoraxkirurgi og thoraxdren i tillegg til cervical og oral kirurgi.

I denne studien har vi gått gjennom 15 retrospektive studiar for pasientar behandla for livstrugande blautvevsinfeksjonar i hovud og hals, for å få ei oversikt over dei generelle erfaringane som er gjort i behandling av denne tilstanden.

Metodar

To personar gjorde to separate, parallelle søk på MedLine/PubMed. Søkeorda som til saman vart nytta var "deep neck infections", "deep neck space infections", "cervical necrotizing fasciitis" og "head and neck necrotizing fasciitis". Begrensingar i søket var engelskspråklege artiklar frå januar 2001 til og med desember 2010, som omhandla menneske. Vi nytta berre dei artiklane som hadde tilgang til elektronisk fulltekst via Universitetet i Oslo/Oslo universitetssykehus. Vi gjekk saman i etterkant og samanlikna funna vi hadde gjort. Utifrå alle dei kring 60 artiklane valgte vi ut 40 artiklar som vi ville lese gjennom, for å vurdere dei opp mot inklusjons -og eksklusjonskriteria. Vi utelet så studiar som tok for seg utelukkande pediatrike pasientgrupper. Vi utelet også studiar som hadde svært heterogen pasientsamansetning, med fleire pasientar som ikkje var livstrugande sjuke, og som vart behandla utelukkande medikamentelt. Vi ville ha artiklar som omhandla livstrugande blautvevsinfeksjonar i hovud og hals, der kirurgi var vesentleg del av behandlinga. I utgangspunktet var vi interesserte i "single institution"-studiar, der ei avdeling såg på eit antal slike alvorleg sjuke pasientar som dei hadde behandla sjølve. Vi valgte å inkludere case-presentasjonar, så sant der var 2 eller fleire pasientar i artikkelen. Vi inkluderte artiklar dersom dei inneheldt 50 % av alle dei punkta vi var ute etter, dvs demografiske opplysningar, komorbiditet, blodprøver, behandling, mikrobiologi, komplikasjonar, evt seinkomplikasjonar, liggedøgn og mortalitet. Vi utelet studiar der ein hadde valgt ut berre pasientar som hadde fått ein

type radiologisk diagnosemetode, éin behandlingsmetode o.l. Vi ville prøve å få inntrykk av dei ulike institusjonane si erfaring i behandling av pasientar med livstrugande blautvevsinfeksjonar i hovud og hals, utan at pasientgruppene på denne måten var selekterte ut.

Etter gjennomlesing sat vi dermed att med 15 artiklar. Dette ga ein pasientpopulasjon på totalt 206 pasientar. Dei ulike data frå desse artiklane vart så bearbeidde i tabellform i Excel. Dei ulike opplysningane som var tilgjengelege i kvar artikkel vart plotta inn i ulike kolonner. Ut ifrå dette rekna vi ut gjennomsnitt for ulike variablar, og gjorde våre eigne analyser av resultata. Dessverre var det litt overlapping i informasjonen gitt i dei ulike studiane. Ein del studiar mangla nokon av parametraner vi var interesserte i, men vart likevel tekne med, då dei inneheldt over 50 %.

Resultat

Demografi

I alt var pasientmaterialet på 206 personar. Av desse var 134 menn og 72 var kvinner, dvs 65 % menn og 35 % kvinner. Gjennomsnittsalderen var 51,2 år, med eit totalt aldersspenn frå 5 månadar til 86 år. 51 pasientar var frå USA (6 ulike studiar), 16 frå India (2 studiar), 17 frå Frankrike (1 studie), 34 frå Slovenia (1 studie), 10 frå Tyskland (1 studie), 19 frå Danmark (1 studie), 3 frå Skottland (1 studie), 9 frå Japan (1 studie) og 47 frå Taiwan (1 studie). Sjå tabell 1.

Utgangspunkt for infeksjon

87 pasientar hadde odontogent utgangspunkt for infeksjonen, dvs 42 % av alle pasientane. Dette var klart den viktigaste enkeltstående årsak. Lin *et al.* noterte at 5 pas hadde hatt tannproblem, utan at det kom klart fram at det her var identifisert som inngangsport for infeksjonen (3). Desse er dermed ikkje tekne med blant dei 87. Infeksjonane hos dei andre var fordelt på ulike årsakar. Andre utgangspunkt var hudlesjonar i hovud/ansikt, nokre etter fall/vold. Nokre pas hadde perforasjon av pharynx eller øsofagus, dette etter intubasjon eller gastroskopi, evt pga framandlegeme. Nokre hadde abscessar i oropharynx som utgangspunkt for infeksjon.

Tabell 1: Demografiske opplysningar.

Studie	Land	Antal pasientar	Antal menn	Antal Kvinner	Gjennomsnittsalder	Aldersspenn i år
Lee et al (2010)	USA	7	3	4	55,7	35 - 68
Bakshi et al (2010)	India	11	7	4	50,9	25 - 80
Karkas et al (2010)	Frankrike	17	12	5	54	18 - 82
Lanisnik et al (2010)	Slovenia	34	24	10	53	20 - 81
Flanagan et al (2009)	USA	10	5	5	43	27 - 65
Kinzer et al (2009)	Tyskland	10	7	3	44,5	26 - 81
Mao et al (2009)	USA	20	15	5	46,2	31 - 63
Subhashraj et al (2008)	India	5	4	1	53,2	38 - 69
Krenk et al (2007)	Danmark	19	5	14	57,4	34 - 82
Mcmahon et al (2003)	Skottland	3	0	3	58,3	40 - 86
Hamza et al (2003)	USA	2	2	0	54,5	54 - 55
Umeda et al (2003)	Japan	9	3	6	52,6	28 - 82
Chattar - Cora et al (2002)	USA	2	1	1	42,5	36 - 49
Bahu et al (2001)	USA	10	7	3	46	31 - 63
Lin et al (2001)	Taiwan	47	39	8	57	0,4 - 86

Komorbiditet

Nedsett immunforsvar gjekk att i mange studiar som predisponerande faktor for alvorlege blautvevsinfeksjonar i hovud og hals. Diabetes mellitus var den systemiske sjukdommen som hadde høgst prevalens i populasjonen. 79 pasientar hadde diabetes, dvs 38,3 %. Berre tre studiar nevnde ikkje diabetes som komorbiditet rapportert. Flanagan *et al.* rapporterte om dobbelt så mange døgn på sjukehus for dei 4 pasientane med diabetes, mortaliteten var dog lik (10).

Alkoholisme, røyking og stoffmisbruk var også faktorar som gjekk att hos fleire. Ein del hadde også dårleg tannstatus, noko som også viste seg å predisponere for

infeksjon, særleg med odontogent utgangspunkt. Nokre få av pasientane hadde HIV. Overvekt/fedme var også noko som gjekk igjen hos ein del pasientar. Kardiovaskulær sjukdom, som HT var rapportert hos fleire. Trass i at dei fleste pasientane hadde ulik komorbiditet, må ein hugse at alvorlege blautvevsiinfeksjonar i hovud/hals også kan ramme unge og friske. Umeda *et al.* rapporterte om at 7 av 9 ikkje hadde nokon komorbiditet, men var friske frå før (11). Den yngste av desse var 28 år.

Blodprøver

Berre tre studiar hadde opplysningar om CRP. Den eine studien opplyste berre at CRP var auka hos alle deira 9 pasientar, utan at det vart gitt konkrete tal (11). I ein annan studie var gjennomsnittleg CRP 135,8 hos deira 10 pasientar (12). Her var lavaste verdi 4,4 og høgste verdi 453. Desse prøvene vart teke i mottak. Lanisnik *et al.* rapporterte at CRP var > 300 hos 24 av deira 34 pasientar (7).

Det forelåg noko meir informasjon om leukocytal. I éin studie hadde alle pasientane leukocytose (11). I ein annan studie hadde 35 av 47 pasientar leukocytose (3). Utifrå fire studiar kunne ein finne gjennomsnittleg leukocyt-tal: *Kinzer et al.*: 14,4, *McMahon et al.*: 30,15, *Hamza et al.*: 18,3, *Chattar-Cora et al.*: 3,2 (12, 8, 15, 9). Noterer at dei siste tre av desse fire, var studiar med max 3 personar.

Ein bør ta minimum 2 sett blodkulturar i tillegg til prøver frå såret. Her bør ein vere obs på kontaminasjon av prøva. Mest korrekte prøver får ein dersom ein tek bakteriologisk prøve frå operasjonsfeltet når ein har opna opp det infiserte området. Det er ikkje anbefalt å vente på dette før oppstart med empirisk antibiotika (AB). Ein bør derimot starte opp med AB rett etter at blodkultur er teke (8).

Radiologi

Antal pas som fekk computer tomografi (CT) var mangelfullt dokumentert. Utifrå publikasjonane kunne ein opsummere sikkert at 113 pas hadde fått CT. I studien til Lanislik *et al.* skal alle minus "dei første" ha fått CT. Dette vert vanskeleg å tolke talmessig (7). Ein del studiar nemnte ikkje CT i det heile, eller evt anbefalte dei bruk av dette utan å kome med eigne tal. CT-funn var ofte til stor hjelp, men var ikkje alltid diagnostisk. Hos Lee *et al.* ga 5 av 7 CT-bilete klare indikasjonar for umiddelbar kirurgi, men berre 3 bilete kunne bekrefte diagnosen NF, ved typiske teikn, som td subkutan emfysem (1). CT kan vise abscess, subkutan luft (gassbobler), små væskeopphoppingar, lavdensitets -endringar i blautvev, som tydar på tidleg nekrose, og tjukning av fascie (1). Ein bør ikkje nøle med gjentekne CT ved mangel på klinisk betring, feber, stigande leukocytar, progredierende eller persisterande symptom. Karkas *et al.* har CT med kontrast som gullstandard (6). Her relaterte dei sin lave mortalitet delvis til tidleg diagnose og behandling, og til liberal bruk av gjentekne CT som guide til gjentekne intervensjonar. Hos Bahu *et al.* fekk 8 av 10 preoperativ CT, alle desse bileta viste inflammasjon og ødem i blautvev, subkutan gass i 75 % (4). I ein annan studie fekk alle 9 pasientane CT ved ankomst. Alle 9 viste gassbobler, og

bekrefta dermed diagnosen NF (11). Her kan ein ikkje utelukke feilkjelder (som td luft pga nålpunksjon), sidan dette ikkje er eit veldig vanleg funn.

Mikrobiologi

Dei fleste studiane opplyste om polymikrobielle infeksjonar, med både aerobe og anaerobe bakteriar. Nokre rapporterte om pasientar med sterile kulturar, men relaterte desse funna til prehospital antibiotika-behandling (2). Til saman var det nemnt over 20 ulike bakteriar. Det var vanskeleg å bearbeide desse tala, då rapporteringa var gjort på ulike måtar. Ein del studiar oppga namn på den aktuelle mikrobe, andre oppga berre gruppe bakterie, evt berre informasjon om bakterien var Gram-positiv eller Gram-negativ, eller evt om bakterien var alfa-hemolytisk eller ikkje. Dei aller mest vanlege var ulike typar streptokokkar, der *Streptococcus viridans* gjekk att i flest tilfelle. *Staphylococcus aureus* var også nokså vanleg. Av anaerobe bakteriar var *Peptostreptococcus* og *Prevotella* dei vanlegaste typane. Superinfeksjon med *Candida albicans* var også til stades hos nokre pasientar. *Streptococcus milleri*, som er typisk patogen ved NF i hovud/hals ved Rikshospitalet, er berre nevnt spesifikt for to pasientar.

Involvering av mediastinum

4 studiar hadde ingen pasientar med utbreiing av infeksjon til mediastinum/thorax. I dei resterande 11 studiane vart det opplyst om thorax-ekstensjon hos til saman 73 pasientar (35,4 % av alle 206 pasientane). Karkas *et al.* hadde 17 pasientar, alle med involvering av mediastinum (6). Her delte ein inn i type 1 (over carina) og type 2 (under carina). 10 pasientar hadde type 1. 7 pasientar hadde type 2. I denne studien anbefalte dei cervical drenasje dersom type 1, og drenasje gjennom sternotomi eller thoracotomi dersom type 2. Drenasje i mediastinum med skylling, evt. thoraxdren ved pleura-effusjon. Mortalitet i denne studien, der alle pas hadde descending necrotizing mediastinitis (DNM): 6 %. Lanisnik *et al.* rapporterte om gjennomsnittleg liggetid på 44 døger for pasientgruppa med mediastinititt, 28 døger for dei utan mediastinititt (7). Dei rapporterte også om at liggetid på intensiv avdeling var på 32 døger for pasientar med mediastinititt, 7 døger for dei utan. Deira eine dødsfall hadde mediastinititt. Lin *et al.* opplyste om at 6 av pasientane hadde mediastinititt, desse hadde mortalitet på 50 % (dobling i forhold til pasientane utan mediastinititt), (3). Dei pasientane som overlevde hadde forlenga sårtilheling. Hos Mao *et al.* hadde 10 pasientar thorax-ekstensjon (13). Desse pasientane var eldre, hadde meir komorbiditet, fleire kirurgiske revisjonar, fleire postoperative komplikasjonar og høgare mortalitet (40 % mot 0%).

Behandling

I to publikasjoner var det ikke oppgitt tal på kor mange pasientar som vart operert (5, 13). For desse to var det imidlertid oppgitt antal inngrep i snitt; 2,8 og 5,3. I éin studie var det 1 pasient som nekta å bli operert (1). Dei andre i den studien vart operert. I alle dei 12 resterande studiane vart alle pas operert. Sjå tabell 2.

I studien til Karkas *et al.* vart alle 17 pasientane operert innan 24 timar. 7 av pasientane måtte ha multiple inngrep (6). Lin *et al.* opplyste om at 40 av 47 vart operert umiddelbart (3). Umeda *et al.* rapporterte om at alle 9 pasientar vart operert innan 24 timar (11), og Flanagan *et al.* at 8 av 10 vart operert innan 24 t, dei to siste innan 48 timar (10).

10 studiar ga opplysningar om gjennomsnittleg antal kirurgiske revisjonar. Gjennomsnitt for desse 10 vart 3 operasjonar. To studiar opplyste berre at pasientane hadde multiple revisjonar, utan nokon tal. Aggressiv og tidleg fjerning av nekrotisk vev, med vid incisjon og drenasje, til ein møtte vev som blødde friskt blod, var vanleg tilnærming. Såret vart lete opent, for å unngå at det samla seg infisert væske, samt for å lette nye revisjonar (4). Fleirtalet av studiar anbefalte skifte av bandasjar, med sårskyling, fleire gongar dagleg, gjerne innsett med antimikrobiell løysing. Lee *et al.* anbefalte sårstell to gongar dagleg, med skyling og "wet to dry" bandasje (1). Der det var naudsynt pga odontogent utgangspunkt, vart det gjort tannekstraksjonar.

4 studiar ga ingen opplysningar om tracheotomi. Av dei andre 11 studiane var det totalt 92 pasientar som fekk tracheotomi for å sikre luftvegane, dvs 44,7 % av alle. Det vart generelt ikke gitt gode opplysningar om når i forløpet tracheotomi vart gjort. Lee *et al.* anbefalte tidleg tracheotomi ved ekstensiv sjukdom (1). Karkas *et al.* rapporterte at pasientane med tracheotomi vart dekanylert etter median tid på 15 dagar (6).

I tre studiar var det berre opplyst om at alle pasientane fekk intravenøs breispektra antibiotika (AB). Hos dei 12 andre var ulike AB ramsa opp. Dei mest nytta AB var: ulike typar penicillin (nytta i 19 publikasjonar), 2. og 3. generasjons cefalosporin (nytta i 15 publikasjonar), ulike karbapenem (nytta i 7 studiar), klindamycin (nytta i 7 studiar), ulike aminoglykosid (7 publikasjonar) og metronidazol (8 publikasjonar). Studiane oplyste om at det i starten vart gitt dobbel eller trippel AB empirisk, og at behandlinga vart modifisert etter at kultur -og sensitivitetsresultat forelå. Få studier opplyste om total tid med AB-behandling. Karkas *et al.* rapporterte at AB vart gitt intravenøst i gjennomsnittleg 10 dagar, deretter oral AB i 10 nye dagar (6). Krenk *et al.* rapporterte om gjennomsnittleg lengd på AB-behandling på 22,5 dagar (5). Hamza *et al.* rapporterte om totalt 10 veker med AB (15).

Hyperbar oksygenterapi (HBO) vart gitt i snitt til 24 pasientar. Den eine studien ga HBO til 11 pasientar, og samanlikna utcome hos desse med dei 8 som ikke fekk HBO (5). Dei som ikke fekk HBO, var behandla før 1999, då nytt behandlingsregime vart vedteke, dette med blant anna intravenøst gammaglobulin og HBO. Resultatet i denne studien var betre overlevnad, med overlevnad i HBO-gruppa på 100 % og overlevnad i ikke-HBO –gruppa til 75 %. Imidlertid kunne ikke denne studien fastslå

at det var HBO åleine som var årsak til nedgang i mortalitet. Studien konkluderte med at det var heile behandlingsopplegget som medførte dette. Sidan konklusjonen i denne studien, har dei behandla 14 nye tilfelle av NF med dette regimet, med 0% mortalitet. I ein annan studie vart HBO gitt til 9 av 10 pasientar (10). Her var mortaliteten 0 %. Den eine pasienten som ikkje fekk HBO, var ustabil. Mao *et al.* ga HBO til 3 av 20 pasientar (13). Mortaliteten for desse tre var 33 %, mot 20 % for heile studien. Her anbefalte dei HBO til alle stabile pasientar. Karkas *et al.* nytta ikkje HBO, sidan publiserte resultat er inkonklusive angående effekt, og sidan alle pasientane deira dro til intensiv avdeling postoperativt, noko som vanskeleggjorde HBO (6). Lin *et al.* ga HBO til éin pasient , som seinare døydde av alvorleg sepsis (3).

Av dei 11 studiane som opplyste om gjennomsnittleg lengd på sjukhusopphald, var totalsnitt på antal liggedøgn 22,5. Ein studie oppga medianverdien på antal liggedøgn, som var på 30 døgn (6). Antal døgn på intensiv avdeling var oppgitt i 6 studiar, gjennomsnittleg antal liggedøgn for pas i desse 6 studiane var 11 døgn. Noterer at det då i enkelte av desse studiane ikkje var alle pasientane som i det heile var innom intensiv avdeling.

Tabell 2: Behandling; kirurgi, tracheotomi og HBO.

Studie	Antal kirurgiske revisjonar per pas i snitt	Tracheotomi	HBO	Antal liggedøger i snitt
Lee et al (2010)	Multiple hos 5 av 7	4 av 7	0 av 7	Ingen info
Bakshi et al (2010)	1,6	7 av 11	0 av 11	21,6
Karkas et al (2010)	2	15 av 17	0 av 17	30 (median)
Lanisnik et al (2010)	Ingen info	22 av 34	0 av 34	36
Flanagan et al (2009)	2,2	6 av 10	9 av 10	11
Kinzer et al (2009)	Ingen info	3 av 10	0 av 10	19,9
Mao et al (2009)	2,8	16 av 20	3 av 20	20
Subhashraj et al (2008)	Ingen info	Ingen info	0 av 5	15
Krenk et al (2007)	5,3	Ingen info	11 av 19	24,3
Mcmahon et al (2003)	2	ingen info	0 av 3	10
Hamza et al (2003)	Multiple	Ingen info	0 av 2	Ingen info
Umeda et al (2003)	1,1	4 av 9	0 av 9	33,3
Chattar - Cora et al (2002)	7,5	2 av 2	0 av 2	Ingen info
Bahu et al (2001)	3	10 av 10	1 av 10	24
Lin et al (2001)	2,6	3 av 47	1 av 47	26,4

Komplikasjonar

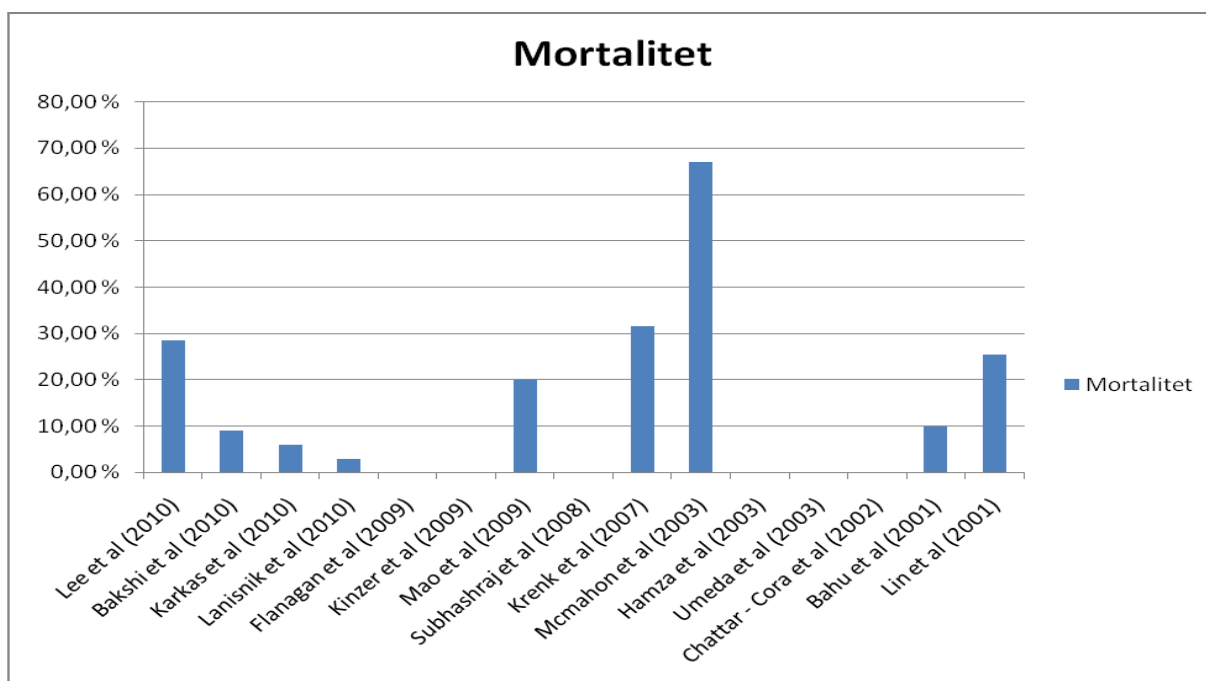
Her har eg ikkje teke med mediastinititt som komplikasjon, men rekna det som utbreiing av sjølve infeksjonen. Av alvorlege komplikasjonar var sepsis, ARDS (adult respiratory distress syndrome), DIC (dissiminert intravaskulær koagulasjon), multiorgansvikt og septisk sjokk av dei som oftast gjekk att. Desse var assosiert med høg mortalitet. Mange pasientar fekk også store nekrotiske område av hud, og måtte i etterkant hudtransplanterast/rekonstruerast med hud –eller myokutangraft. Nokre pasientar fekk pneumoni som komplikasjon. Karkas *et al.* fulgte alle sine overlevande

pasientar (16 av 17) i minst eitt år, ingen av desse hadde tilbakefall (6). Korkje denne eller andre av publikasjonane nevnte seinkomplikasjonar, som td psykiske problem.

Mortalitet

I alt var det 31 dødsfall i publikasjonane. Dette ga ein mortalitet på 15,1 %. Mortaliteten varierte mellom dei ulike studiane, frå 0% til 67%. Noterer at sistnevnte var frå ein studie med berre 3 pasientar, der 2 døydde (8). Lin *et al.* delte pasientane inn i to grupper: dei som overlevde og dei som ikkje overlevde (3). Dei samanlikna ulike prognostiske faktorar, og dei to einaste faktorane som ga statistisk signifikant dårlegare prognose var sjokktilstand i mottak, og underliggende malignitet.

Figur 1: Mortalitet.



Diskusjon

Det er i alle studiane generell semje om at dette er ein livstrugande tilstand, som er heilt avhengig av rask diagnostisering og oppstart med behandling. Dermed kan ein få hurtig kirurgisk behandling, med fjerning av alt nekrotisk vev (fascie, feitt, muskel og evt hud) og evakuering av purulent væske og drenasje. Ein lar såret vere opent postoperativt. Dette er for å fasilitere revisjonar, for å hindre oppsamling av infisert væske, for å "lufte" såret så forholda blir ugunstige for anaerobe bakteriar, og for å hindre muskellosjesyndrom (tilstand der auka trykk innanfor ein muskellosje kompromitterer sirkulasjonen og funksjonane til det fascieomslutta vevet). Potensielt involvert muskel skal kontrahere normalt ved stimuli. Ein må undersøke musklar som ligg under den djupe fascie ved første prosedyre. Der kan vere tynne bruer av nekrose, desse må leitast etter (8). Hyppig sårstell og ofte mange sårrevisjonar må til. Luftvegshandtering er også svært viktig, og tracheotomi er ofte naudsynt for å beskytte og sikre luftvegane. I tillegg er det viktig for å få vekke pasienten tidlegare, og dermed starte mobilisering, noko som kan forhindre komplikasjonar. Tracheotomi er også viktig for å hindre aspirasjon ved eventuell abscessruptur inn i munnhole/svelg (2). Pasientane er ofte fleire døgn på intensiv avdeling, der dei også får andre støttetiltak, som væske –og elektrolyttkorreksjon. Lav ernæringsstatus hindrar god sårtilheling og evne til å bekjempe residualinfeksjonar, her anbefalar éin studie tilskot så tidleg som mogleg (13). Tannekstraksjon må utførast ved odontogent fokus. Desse punkta var i overensstemmelse i dei ulike artiklane, der dei også henviste til andre studiar, som hadde same budskap.

Det er generelt ulike oppfattingar om effekt av hyperbar oksygenterapi (HBO). Krenk *et al.* rapporterte om betre overleving ved denne type behandling (5). Flanagan *et al.* rapporterte om det same (10). I ein del studiar vart HBO gitt til ein eller to av fleire sjuke pasientar, og effekten var vanskelegare å undersøke. HBO skal auke polymorfnukleær cellefunksjon og kollagensyntese av fibroblastar. Det er i tillegg direkte bactericid for anaerobe bakteriar (7). HBO aukar også neutrofile granulocytter si evne til å fagocytare bakteriar, og endrar miljøet så det blir ugunstig for anaerobe bakteriar (4). HBO bedrar sårtilheling ved å promotere angiogenese, kollagen deponering og kapillær budding. Auka vaskularisering i såret aukar penetreringa av neutrofile, makrofagar og AB til område. Bahu *et al.* ga HBO til 1 av 5 pasientar, dette med godt resultat (4). Lanislik *et al.* nytta ikkje HBO sjølv, då dette ville medføre farleg transport av pasientar (7). Dei støtta likevel hypotesa om at dette er eit godt tillegg i behandlinga, dersom ein institusjon har dei naudsynte fasilitetane.

Likt for studiane var at dei viste ein klar mannleg predominans for livstrugande blautvevsinfeksjonar i hovud og hals. Lin *et al.* (Taiwan) opplyste om at krigsveteranar utgjør hovudpopulasjonen til dette sjukehuset, det kan forklare mannleg predominans hos dei (3). Elles er det ikkje gitt forsøk på forklaringar i dei

andre studiane. Alderen hadde ei viss spreiding, men alle studiane hadde gjennomsnittsalder mellom 40 og 60. Vi tok som sagt ikkje med reine pediatrike studiar.

Få studiar hadde faktisk rapportert om generelle infeksjonsparametrar. Dei som gjorde det, rapporterte om stigning i både CRP og kvite. Noter at den store variasjonen i CRP-verdiar kan skuldast ulike tidspunkt for blodprøvetaking, der CRP kan stige kraftig på relativt kort tid. Chattar-Cora *et al.* rapporterte faktisk om leukocytopeni (9). Dette vart forklart med sekvestrering av leukocytar i milt og lymfesystem, og at infeksjonen hadde suppressiv effekt på produksjonen av kvite blodlegeme i beinmarg. Ingen av studiane nemnte bruk av procalcitonin, som markør for utvikling av infeksjon. Denne er mykje i bruk ved Rikshospitalet i Oslo.

Viktigaste enkeltårsak til infeksjon var odontogen årsak, og det må seiast at fleire av pasientane kom frå nokså dårlege sosioøkonomiske kår, og hadde generelt dårleg tannstatus. Tannproblema kunne td vere radikulære abscessar pga alvorleg caries, periodontal sjukdom og pericoronitt (14). Også alkohol –og rusmisbruk medførte dårleg tannstatus. Nokre pasientar hadde fått infeksjonen etter ulike typar perforasjon i pharynx eller øsofagus, nokre pga framandlegeme, andre iatrogen etter intubasjon eller invasive skopiske undersøkingar. Andre hadde hudlesjonar i hovud/ansikt som vart infiserte.

Noko som var vanskeleg å få i tabellform pga inkonsistent rapportering, var symptoma og funna som pasientane presenterte med. Dei absolutt vanlegaste symptoma var svelling/hevelse, rødme, sår hals og smerter. I tidleg stadie kan det vere vanskeleg å skilje NF frå overfladisk cellulitt. Ein kan typisk sjå smerte som er ute av proporsjon i forhold til fysisk undersøking og hudfunn. Ein må ha høg grad av mistanke når pasientar har for lite eller for masse smerte i forhold til undersøking (13). Overfladiske nervar kan verte øydelagte, dette gir den karakteristiske lokaliserte anestesi (14). Nokre hadde krepitasjonar pga subkutan emfysem; gass produsert av bakteriar. Dette var dog meir uvanleg som funn. McMahon *et al.* opplyser om at NF må mistenkast når eit trivielt eller reint sår innan 36 timar er etterfølgt av prominente teikn på sepsis (8). Viser CT eller klinisk undersøking at det er gass i vev med infeksjon, indikerer dette eit anaerobt vevsmiljø, noko som er inkompatibelt med levande vev. Vevsnekrose har då allereie skjedd, og det hastar med å få fjerna nekrotisk vev.

Lin *et al.* rapporterte at ein del pasientar var kortpusta, hadde dysfagi, og/eller odynophagi (3). Krepitus kan ein også sjå hos nokre. Litt ute i forløpet kan pasienten vere i septisk eller preseptisk tilstand. Studiane understreka kor viktig det er at alle legar har kunnskap om denne farlege tilstanden, og at ein er mistenksom når det foreligg typiske symptom/funn. Særleg gjeld dette dersom pasienten i tillegg er generelt dårleg, meir enn ein ville forvente ved td erysipelas eller ein svært liten abscess. Seint i forløpet kan smertene avta pga at nervevev vert øydelagd. Huda kan

gå over til å bli meir gråaktig. Utifrå artiklane undersøkt bør ein ha lav terskel for å ta CT. Her vil ein kunne sjå typiske teikn som hevelse, inflammasjonsteikn, luft/væsknivå, subkutan og fasciefortjukking og gassbobler (3). Ein kan lettare førebu kirurgiske inngrep, då ein får god informasjon om anatomisk lokalisasjon. Det er også viktig med CT postoperativt for å følge med på utviklinga. Ein bør også ha nokså lav terskel for å utføre kirurgisk eksplorasjon. I ein del studiar hadde dei benytta såkalla "bedside cut down prosedyre". Der gjorde ein eit 1 – 2 cm langt snitt langs framre kant av m. sternocleidomastoideus i lokal anestesi, inntil den djupe cervicale fascie. Skitten væske eller ingen blødning gir høg mistanke. Positiv finger-test; enkel separasjon av vevsplan ved lett fingerdisseksjon, likeså. Ein tek så kultur av puss for kultur og sensitivitet (3). Ved mistenkelege funn vart det deretter operasjon under generell anestesi. Ein del av pasientane i studien kom seint til lege. Dette kan forklarast utifrå at desse budde i land med dårleg utbygd helsevesen, og at dei ikkje hadde informasjon/forståing om kor alvorleg tilstanden var. Dette var oftast menneske med dårleg sosioøkonomisk status, som har betydeleg verre prognose.

Generelt var det høgare mortalitet for dei som hadde spreining av infeksjonen til mediastinum. I nokre studiar, var det berre opplyst om mediastinit. I andre studiar delte dei inn i type 1 (over carina) og type 2 (under carina), evt i bakre, framre og nedre. Andre omtalte det som "thoracic extension", og det kunne i sjeldne tilfelle dreie seg om effusjon i pleura eller perikard. Begge desse tilstandane assosiert med høg mortalitet.

Dei fleste studiane opplyste om mikrobiologiske resultat. Det var eit stort spenn, med mange ulike mikrobar. Men det som gjekk att i alle studiane, var at det oftast er polymikrobielle infeksjonar, gjerne der aerobe og anerobe er i synergistisk effekt. Ofte er dei anaerobe bakteriane avhengig av dei forholda som vert danna av dei aerobe. Det aller vanlegaste var ulike typar streptokokkar. Ofte var bakteriane del av menneske sin normalflora. I nokre av studiane rapporterte dei om fleire pasientar med sterile kulturar, desse pasientane hadde fått prehospital AB hos allmennlege før dei kom til sjukehus.

Desse studiane var i overinstemming med litteraturen for øvring om at menneske med nedsett immunforsvar er særleg predisponerte. Diabetes var som sagt den klart vanlegaste sjukdomen i populasjonen. Hyperglykemisk tilstand hemmar leukocyttfunksjon og dermed vertens immunsystem. Det vert færre sirkulerande lymfocytar og T-celler, dårlegare antistoffrespons og polymorfnukleær cellefunksjon. Pasienten vert dermed mindre motstandsdyktig mot infeksjon (14). Alkoholisme og røyking gjekk også igjen som predisponerande faktorar. Kronisk røyking og alkoholisme øydelegg naturlege infeksjonsbarriærer i munnen og minkar mengde saliva, noko som gir auka konsentrasjon av bakteriar (10). Hypertensjon, HIV og kronisk nyresvikt vart også nemnt som komorbide tilstandar for fleire pasientar. Likevel må ein vere klar over at det er fullt mogleg for friske, unge menneske å få NF

i hals/hovud. 5 av pasientane til Lin *et al.* var unge og relativt friske frå før, den yngste av desse var 27 år (3). Ein av desse 5 pasientane døydde. 3 av pasientane var friske frå før hos Flanagan *et al* (10).

Her var i dei ulike studiane mange ulike komplikasjonar. Blant anna var det fleire som i etterkant måtte ha omfattande hudtransplantat pga hudnekrose. Enkelte fekk også akutt nyresvikt, pneumoni, og nokre få fekk hjarteinfarkt. DIC, ARDS, septisk sjokk og multiorgansvikt var av dei mest alvorlege komplikasjonane. Ofte var det dette dei døydde av, dei pasientane som ikkje klarte seg. Tilstanden har generelt høg mortalitet. Dette går igjen i litteraturen. Gjennomsnittet for desse 15 artiklane stemmer overeins med anna litteratur. Umeda *et al.* gjekk gjennom 125 rapporterte tilfelle av NF i hovud/hals, i tillegg til sine eigne pasientar (11). Mortalitet hos dei 125 pasientane var på 19,2 %. Det var 3 kliniske faktorar som påverka mortaliteten hos dei 125 pasientane: assosiert sjukdom (særleg diabetes og alkoholisme), forsinking av kirurgi og mediastinit. McMahon *et al.* opplyser at forsinka diagnose er assosiert med auka mortalitet (8). Dei studiane som hadde 0 % mortalitet, hadde henholdsvis 2, 2, 5, 9, 10 og 10 pasientar. At mortaliteten er 0% i dei tre sistnevnte, som alle har 9 eller fleire pasientar, er noko oppsiktsvekkande. Moglegvis har pasientane her vore mindre alvorleg sjuke. I den eine studien var det 4 av 10 pasientar som ikkje var innom intensiv avdeling i det heile, dette kan moglegvis tyde på det.

Konklusjon

Nekrotiserande fascitt i hals og hovud er ein sjeldan, men alvorleg tilstand, med høg morbiditet og mortalitet. I starten kan symptoma vere beskjedne og lite spesifikke, og det er viktig at alle legar har kunnskap om denne tilstanden, slik at ein hurtig kan stille diagnosen. Dermed kan ein kome raskt til med aggressiv kirurgisk behandling, i tillegg til breispektra intravenøs AB og støttebehandling på intensiv avdeling. Forsinking gir stor utbreiing av infeksjonen, med høg morbiditet og mortalitet.

Litteraturhenvisningar

1. J W Lee, S B Immerman, L G T Morris: Techniques for early diagnosis and management of cervicofacial necrotizing fasciitis. The Journal of Laryngology & Otology 2010, 124: 759 – 764.

2. Jaimanti Bakshi, Ramandeep S Virk, Ajay Jain, Mayuresh Verma: Cervical necrotizing fasciitis: Our experience with 11 cases and our technique for surgical debridement. *Ear, Nose and Throat Journal* 2010, 89, 2: pg 84.
3. Chen Lin, Fa-Lai Yeh, Jin-Teh Lin, Hsu Ma, Chih-Hung Hwang, Bing-Hwei Shen, Rong-Hwang Fang: Necrotizing fasciitis of the head and neck: an analysis of 47 cases. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001, 107: 1684 – 1693.
4. S J Bahu, T Y Shibuya, R J Meleca, R H Mathog, G H Yoo, R J Stachler, J G Tyburski: Craniocervical necrotizing fasciitis: An 11-year experience. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 2001, 125: 245 – 252.
5. Lene Krenk, Hans Ulrik Nielsen, Maria E Christensen: Necrotizing fasciitis in the head and neck region: an analysis of standard treatment effectiveness. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007, 264: 917 – 922.
6. A Karkas, K Chahine, S Schmerber, P-Y Brichon, C A Righini: Optimal treatment of cervical necrotizing fasciitis associated with descending necrotizing mediastinitis. *British J of Surgery* 2010, 97: 609 – 615.
7. Lanisnik B, Cizmarevic B: Necrotizing fasciitis of the head and neck: 34 cases of a single institution experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010, 267 (3): 415 – 21.
8. Jeremy McMahon, Terrence Lowe, David A Koppel: Necrotizing soft tissue infections of the head and neck: Case reports and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, 95: 30 – 37.
9. Deowall Chattar-Cora, Nirman Tulsyan, Ernest A Cudjoe, Godfrey D Onime Daniel J Pyo, Larry Weinstein: Necrotizing fasciitis of the head and neck: a report of two patients and review. *Head and Neck* 2002, May: 497 – 501.
10. C E Flanagan, Opeyemi O Daramola, Robert H Maisel, Cher Adkinson, Rick M Odland: Surgical debridement and adjunctive hyperbaric oxygen in cervical necrotizing fasciitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2009, 140: 730 – 734.
11. Umeda M, Minamikawa T, Komatsubara H, Shibuya Y, Yokoo S, Komori T: Necrotizing fasciitis caused by dental infection: a retrospective analysis of 9 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, 95 (3): 283 – 90.

12. Kinzer S, Pfeiffer J, Becker S, Ridder GJ: Severe deep neck space infections and mediastinitis of odontogenic origin: clinical relevance and implications for diagnosis and treatment. *Acta Otolaryngology* 2009, 129: 62 – 70.
13. J C Mao, M A Carron, K R Fountain, R J Stachler, G H Yoo, R H Mathog, J M Coticchia: Craniocervical necrotizing fasciitis with and without thoracic extension: management strategies and outcome. *American J of Otolaryngol – Head and Neck Medicine and Surgery* 2009, 30: 17 – 23.
14. Krishnaraj Subhashraj, Naveen Jayakumar, Chinnasamy Ravidran: Cervical necrotizing fasciitis: An unusual sequel of odontogenic infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008, 1: 13 (12).
15. Nashaat S Hamza, John Farrel, Melvin Strauss, Robert A Bonomo: Deep fascial space infection of the neck: a continuing challenge. *Southern Medical Association* 2003.